

ISPED
SCHOOL OF PUBLIC HEALTH

F – C.M.R.R. -SF

Fédération des
Centres Mémoire de Ressources et de Recherche
du Sud de la France



Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

Volume 20, numéro 1, Janvier 2023

Nombre de Références retenues : **10**

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

Les bulletins BiblioDem sont envoyés par email aux abonnés de la liste de diffusion. Pour s'inscrire contacter : coralie.thore@u-bordeaux.fr

La base de données cumulative est en libre accès sur le **groupe Zotero** « BiblioDem » : https://www.zotero.org/groups/4867236/bibliodem/library

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) **:** tous les articles présentés sont disponibles sur demande à : coralie.thore@u-bordeaux.fr

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

Analyse critique (titre traduit), **Synthèse**, **Commentaires**

Mots-clés

Analysé par (lecteur de l'article)

1. Adesuyan M, Jani YH, Alsugeir D, Cheung ECL, Chui CSL, Howard R, et al. **Antihypertensive Agents and Incident Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies**. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(4):715-24.
doi: https://doi.org/10.14283/jpad.2022.77

Analyse critique

Traitement antihypertenseur et maladie d'Alzheimer incidente : revue systématique et méta-analyse des études observationnelles.

Synthèse

Il s'agit d'une méta-analyse des études observationnelles (cohortes et cas-témoin) sur la relation entre prise de médicaments antihypertenseurs et risque de maladie d'Alzheimer incidente. Neuf études sont prises en compte. La prise d'antihypertenseurs est associée à un risque moindre de MA (HR=0,94). Parmi les antihypertenseurs, la prise d'inhibiteurs de l'angiotensine II est associée à un risque moindre de MA (HR=0,78). L'effet protecteur pourrait être dû à une action sur la protéine amyloïde et anti-inflammatoire.

Commentaires

Une étude de plus montrant les effets bénéfiques des antihypertenseurs et particulièrement des inhibiteurs de l'angiotensine II. Mais elle reste observationnelle…

Mots-clés

Alzheimer, Antihypertenseurs, Traitement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

2. Bellenguez C, Kucukali F, Jansen IE, Kleineidam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. **New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias**. Nat Genet. 2022;54(4):412-36. doi: https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z

Analyse critique

Nouvelles connaissances sur l'étiologie génétique de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées

Synthèse

Une nouvelle analyse d'association pangénomique (GWAS) a été menée à partir des études déjà incluses dans des analyses précédentes en ajoutant de nouvelles études, dont la UK Biobank et de nouvelles études cas-témoins. Un total de 20 464 cas de maladie d'Alzheimer (MA) et de 22 244 témoins issus de 15 pays européens ont été analysés. Les 75 variants identifiés comportaient 33 variants déjà connus et 42 nouveaux variants. On retrouvait des variants impliqués dans les voies métaboliques de tau et A Béta mais aussi dans les voies liées à l'immunité innée et l'activation de la microglie. La voie impliquant TNF-♋ a également été identifiée. A partir de ces 75 variants, un score génétique a été créé et était associé au risque de développer une MA incidente (HR=1,076) et au risque de convertir vers une MA chez les MCI (HR=1,056) par allèle à risque.

Commentaires

Ce nouveau travail enrichi le nombre de variants génétiques associés à la MA et confirme l'implication de plusieurs voies métaboliques, non seulement celles touchant les protéines tau et A béta, mais également celles liées à la microglie et à l'immunité. Le score génétique ne sera pas d'une grande utilité clinique même si les auteurs considèrent qu'il sera utile pour identifier les sujets à haut risque de progression. Une validation reste encore à développer avant qu'il soit utilisé de façon pertinente.

Mots-clés

A beta, Génétique, tau

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Goldhardt O, Freiberger R, Dreyer T, Willner L, Yakushev I, Ortner M, et al. **Herpes simplex virus alters Alzheimer's disease biomarkers - A hypothesis paper**. Alzheimers Dement. 2022. doi: https://doi.org/10.1002/alz.12834

Analyse critique

Le virus de l'herpès simplex modifie les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer - Un article d'hypothèse.

Synthèse

Les données sur modèles cellulaires et animaux suggèrent que le virus de l'herpès (Herpes Simplex Virus 1, HSV1) pourrait favoriser la survenue de la maladie d'Alzheimer en induisant l'accumulation d'Aβ et l'hyperphosphorylation de tau. Il a notamment été proposé qu'Aβ puisse avoir une activité antivirale. Ce papier fait l'hypothèse que chez les patients AD les niveaux d'Aβ soluble sont diminués, ne permettant plus d'inhiber les effets d'HSV1 sur les neurones, conduisant ainsi à des dysfonctions neuronales et à une mort cellulaire.
Les auteurs ont analysé les sérologies intrathécales anti-HSV et anti-CMV (AI-IgG pour antibody indices) qui, contrairement aux sérologies plasmatiques, reflètent l'activité virale cérébrale et pas uniquement systémique. Les analyses ont été réalisées chez 117 patients MA précoce (MCI ou démence légère due à MA) dont 92 sont positifs pour l'HSV et 30 témoins sans troubles cognitifs ni plainte (CDR=0).
Chez les patients MA HSV positifs, les niveaux d'AI-IgGHSV1/2 étaient positivement corrélés à p-tau et t-tau dans le LCS. L'amyloïde modulait ces associations, avec une corrélation entre les AI-IgGHSV1/2 et p-tau (et t-tau) d'autant plus élevée que le ratio aβ42/aβ40 est bas (à noter que cette modulation par le ratio aβ42/aβ40 est surtout liée au niveau d'aβ40). Ainsi l'infection par HSV pourrait induire l'hyperphosphorylation de tau mais cet effet pourrait être inhibé par l'action virostatique de l'amyloïde. Aucune corrélation n'était trouvée entre AI-IgGCMV et les biomarqueurs MA. Aucune corrélation n'était trouvée chez les 30 témoins. Enfin, sur un sous-échantillon de patients MA (n=20) les AI-IgGHSV1/2 étaient également négativement associés au métabolisme cérébral mesuré en PET-FDG.

Commentaires

L'implication des agents infectieux – et notamment du virus HSV1 – est une hypothèse ancienne mais qui connait un regain d'intérêt. Si les travaux sur modèles cellulaires et chez l'animal montrent des effets directs sur les principales lésions de l'AD, aucune donnée n'existe chez l'homme sur des biomarqueurs de la MA. Les résultats de ce papier sont très originaux et vont dans le sens d'une accélération de la maladie par l'HSV chez des patients ayant déjà des niveaux bas d'amyloïde dans le LCS. A noter que c'est la forme soluble de l'Aβ, et pas l'accumulation, qui semble avoir des propriétés virostatiques. Une autre hypothèse existant dans la littérature est que l'HSV pourrait induire la production d'Aβ (en raison de son activité antivirale), avec emballement du système conduisant à une accumulation d'Aβ. Mais l'absence de relation entre les AI-IgGHSV1/2 et les marqueurs Aβ dans cette étude ne sont pas du tout en faveur de cette hypothèse.
Enfin, l'absence de relation entre les sérologies intrathécales anti-CMV et les marqueurs tau montre que si le CMV contribue à la pathologie MA c'est probablement par d'autres mécanismes, notamment inflammatoires ou immunitaires.
L'association avec les marqueurs tau n'a été trouvée que pour les sérologies intrathécales et pas pour les sérologies plasmatiques. Ce qui pose la question de la pertinence d'un marqueur sérologique plasmatique, utilisé dans la majorité des études chez l'homme.
De façon un peu surprenante, alors que l'allèle E4 de l'ApoE est associé à des réactivations virales plus fréquentes et des lésions liées à l'HSV1 plus importantes, aucune association n'était retrouvée entre ApoE4 et AI-IgGHSV1/2 dans cette étude.
On peut regretter le peu de facteurs d'ajustements pris en compte dans les analyses. Mais au final, très jolis résultats à confirmer et à étendre dans d'autres études !

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, HSV1, Virus

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Guo J, Wang J, Dove A, Chen H, Yuan C, Bennett DA, et al. **Body Mass Index Trajectories Preceding Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia**. JAMA Psychiatry. 2022;79(12):1180-7. doi: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3446

Analyse critique

Trajectoires d'indice de masse corporelle précédent les troubles cognitifs légers et la démence

Synthèse

Les évolutions (ou trajectoires) de l'IMC avant le développement de troubles cognitifs légers (TCL équivalent au MCI) ou bien même de la progression de ces troubles vers une démence restent à ce jour inconnues. L'étude avait deux objectifs : explorer les trajectoires d'IMC précédant la transition de sain à TCL puis de TCL à démence, et d'explorer l'association entre ces trajectoires et les pathologies cérébrales en utilisant des données d'autopsie. Pour ce faire, les auteurs ont utilisé les données de la cohorte MAP, initiée en 1997 à Chicago. Ils ont inclus 1390 participants de 60 à 90 ans, sans atteinte cognitive à l'inclusion, suivis tous les ans et présentant au moins 3 mesures d'IMC. Dans cette étude, les trajectoires d'IMC des personnes avec des TCL incidents divergeaient de celles des personnes sans TCL, avec un IMC plus bas quand on s'approchait du diagnostic de TCL. Cependant, une fois le TCL diagnostiqué, les trajectoires ne différaient pas entre ceux qui développaient une démence et ceux qui n'en développaient pas. Une pathologie « élevée » de la maladie d'Alzheimer et une pathologie cérébrovasculaire pourraient sous-tendre la baisse de l'IMC précédant les troubles cognitifs, d'après les résultats d'autopsie.

Commentaires

Les résultats de cette étude suggèrent que la surveillance et la prise en charge de changements d'IMC à un certain âge aideraient à l'identification et à la prévention des troubles cognitifs chez les personnes âgées. Cependant, même si cette étude est bien réalisée, avec un échantillon conséquent de personnes âgées et de mesures répétées de l'IMC, certaines limites sont à mettre en exergue. Il est à noter que la cohorte MAP, comme beaucoup de cohortes avec un long suivi inclut des sujets « hyper-volontaires », qui ont pour la plupart un haut niveau d'études, sont majoritairement des femmes, font attention à leur santé et ont de bons résultats cognitifs. De plus, ce sont surtout des sujets caucasiens, alors qu'il existe une grande diversité aux Etats-Unis. Ainsi les résultats de cette étude sont difficilement généralisables à la population générale, et d'autres études sur des populations différentes seraient utiles. Aussi, les sujets de cette étude sont assez âgés (76 ans en moyenne à l'inclusion), et il faudrait pouvoir analyser ces trajectoires d'IMC en lien avec la cognition chez des sujets plus jeunes, sachant que les premiers troubles cognitifs peuvent survenir plus tôt. Enfin, les mesures de pathologies cérébrales n'ayant été obtenues qu'à l'autopsie, après le décès du sujet, on ne peut pas savoir quand elles se sont développées et ne pouvons conclure à une relation causale. Ainsi, des études sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et les variations de poids sont primordiales pour mieux comprendre et mieux gérer ce lien entre évolution de l'IMC chez les personnes âgées et les troubles cognitif, ainsi que les processus cérébraux pathologiques impliqués.

Mots-clés

Démence, IMC, MCI

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, et al. **Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline**. Nat Med. 2022;28(11):2381-7. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-022-02049-x

Analyse critique

Les individus sans trouble cognitif, TEP amyloïde et tau positifs, sont à haut risque de déclin cognitif dans le futur.

Synthèse

La maladie d'Alzheimer est définie selon les critères NIA-AA (Jack et al. 2018) par la présence de pathologies Aβ et tau, alors que les critères IWG (Dubois et al. 2021) y associent la présence d'un déficit cognitif. Ces critères sont d'autant plus importants dans la définition des sujets sans trouble cognitif mais à risque de déclin cognitif, afin de cibler au plus tôt les patients qui bénéficieraient le plus de traitements modificateurs de la maladie. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution cognitive de sujets sans trouble cognitif, selon leurs profils TEP Aβ et tau. Les sujets ont été inclus à partir de 7 cohortes (« Mayo Clinic Olmsted Study of Aging », BioFINDER-1 and 2, « Berkeley Aging Cohort Study », « Harvard Aging Brain Study », ainsi que des cohortes australienne et d'Amsterdam). Ils devaient avoir une TEP Aβ (A) et tau (T) disponible, ainsi qu'au moins une évaluation clinique de suivi. Un total de 1 325 sujets a été inclus : 843 (63,6%) A-T-, 328 (24,8%) A+T-, 55 (4,2%) A+TMTL (« Medial Temporal Lobe »)+, et 65 (4,9%) A+TNEO-T (« Temporal Neocortex »)+. Les sujets A+ et T+ étaient significativement plus âgés que les A-T-, il n'y avait pas de différence de genre entre les groupes, et la durée moyenne du suivi a été de 41,8 ± 18,9 mois. Durant le suivi, 3,3%, 8,9%, 49% et 53,3% des sujets des groupes A-T-, A+T-, A+TMTL+ et A+TNEO-T+, respectivement, ont progressé vers un MCI (« Mild Cognitive Impairment ») ou une démence. Le risque de progression vers un MCI, selon des modèles à risques proportionnels de Cox ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et la cohorte, était de 19,2 (IC 95% 10,9-33,7, p < 0,001) dans le groupe A+TNEO-T+, 14,6 (IC 95% 8,1-26,4, p < 0,001) dans le groupe A+TMTL+, et 2,4 (IC 95% 1,4-4,3, p=0,002) dans le groupe A+T-, par rapport au groupe de référence A-T-. Le risque de progression vers la démence était de 41,3 (IC 95% 16,7-101,9, p < 0,001) dans le groupe A+TNEO-T+, et 6,2 (IC 95% 1,4-26,8, p=0,01) dans le groupe A+TMTL+, par rapport au groupe de référence A-T-. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes A+T- et A-T-. Le groupe A+TNEO-T+ a progressé vers la démence significativement plus rapidement que le groupe A+TMTL+, avec un déclin plus marqué sur les fonctions exécutives et la mémoire sémantique. Des résultats similaires ont été observés après réplication des analyses selon les différents groupes d'âges, et selon la présence de lésions de la substance blanche. Pour conclure, sur un suivi d'environ 3,5 ans, les sujets sans trouble cognitif A+TMTL+ et A+TNEO-T+ sur la base de la TEP Aβ et tau, sont les plus à risque de déclin cognitif.

Commentaires

Cet article démontre l'importance de la pathologie tau dans l'accélération du déclin cognitif chez les sujets sans trouble cognitif, suggérant que ces sujets auraient un rapport bénéfice/risque particulièrement favorable à des interventions thérapeutiques. Les résultats sont robustes, basés sur un large nombre de patients (> 1 300), une évaluation validée des pathologies Aβ et tau par TEP, ainsi que des analyses complémentaires avec stratification sur l'âge, et prise en compte des lésions de substance blanche. On peut cependant souligner un possible manque d'harmonisation des données étant donné l'utilisation de différents traceurs selon les centres, et des protocoles d'acquisition pouvant varier, et la traduction limitée en routine clinique étant donné l'accessibilité limitée de la TEP tau.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Démence, MCI, tau, TEP

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV CHU de Bordeaux

6. Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, Schade AE, Dage JL, Shcherbinin S, et al. **Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease: A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial**. JAMA Neurol. 2022;79(12):1250-9. doi: https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.3392

Analyse critique

Association du traitement par Donanemab avec des biomarqueurs exploratoires plasmatiques dans la maladie d'Alzheimer précoce et symptomatique. Une analyse secondaire de l'essai TRAILBLAZER.

Synthèse

L'essai TRAILBLAZER a été publié en 2021 dans le New England Journal of Medicine. Cet essai de phase II dans la maladie d'Alzheimer débutante est positif sur le critère de jugement principal, une échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne. Le Donanemab est un anticorps spécifique des plaques amyloïdes. Les auteurs rapportent ici les résultats en analyse secondaire de l'association entre la prise de Donanemab et les taux de biomarqueurs plasmatiques de phospho-tau 217, de glial fibrillary acidic protein(GFAP), de neurofilament light chain (NfL), and d'Aβ 40 et 42.
272 sujets de 60 à 85 ans ont été inclus et randomisés en groupe traité et non traité, et suivis pendant 18 mois. Les taux de phospho-Tau 217 et de GFAP ont significativement diminué dans le groupe traité pendant les 18 mois et cette diminution est corrélée à la baisse de protéine amyloïde en PET cérébral. Les auteurs concluent à l'intérêt des biomarqueurs sanguins pour contrôler l'efficacité du Donanemab.

Commentaires

Un élément de plus très important dans la stratégie future de traitement de la maladie d'Alzheimer. Ils montrent aussi l'importance de l'inflammation des astrocytes dans la maladie par l'action sur la GFAP.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Traitement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

7. Samtani S, Mahalingam G, Lam BCP, Lipnicki DM, Lima-Costa MF, Blay SL, et al. **Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant data meta-analysis**. Lancet Healthy Longev. 2022;3(11):e740-e53.
doi: https://doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00199-4

Analyse critique

Association entre les liens sociaux et la cognition : une méta-analyse collaborative globale de données de participants individuels

Synthèse

Introduction : Plusieurs études montrent que des environnements socialement stimulants favorisent les mécanismes neuroprotecteurs et que de faibles connexions sociales étaient associées à une augmentation du risque de déclin cognitif. Les méta-analyses sur ce sujet se focalisent seulement sur la cognition globale et combinent les différentes mesures sociales en un seul construit. L'objectif de cette étude est donc d'investiguer l'association entre des marqueurs de liens sociaux et de cognition mais également la différence liée au genre.
Méthode : Cette méta-analyse de données individuelles comporte 13 études de cohortes qui répondaient aux critères d'inclusion. Les auteurs ont décidé de faire deux modèles. Un modèle dit partiellement ajusté (MPA) qui prend en compte l'âge, le sexe et le niveau d'études. L'autre modèle est dit complétement contrôlé (MCC) et est ajusté, en plus, sur le diabète, l'hypertension, le fait de fumer, les risques de maladies cardio-vasculaires et la dépression.
Résultats : L'étude comprend 38 614 participants.
Pour la cognition globale, les MPA et MCC ont trouvé qu'être marié ou en couple, vivre avec quelqu'un et ne pas ressentir un sentiment de solitude avaient un effet protecteur. Le MCC montre également que les participants qui ont un engagement communautaire mensuel présentaient un déclin cognitif moins rapide.
Pour la mémoire, le MPA a trouvé que vivre avec quelqu'un, avoir un engagement communautaire et des interactions avec la famille et les amis étaient des facteurs protecteurs et cet effet est retrouvé quel que soit la fréquence. Les mêmes résultats ont été retrouvés avec le MCC sauf que seules les interactions annuelles avec la famille et les amis étaient significatifs. Pour le langage, les deux modèles ont trouvé que vivre avec quelqu'un était un facteur protecteur.
Pour finir, d'après les 2 modèles, avoir un sentiment de solitude amène à un déclin plus rapide des fonctions exécutives.
En ce qui concerne les différences au niveau du genre, seuls les hommes en couple ou mariés ont un déclin cognitif plus rapide que ceux qui ne le sont pas. Alors que les femmes en couple ou mariées ont un déclin cognitif moins rapide que celles qui ne sont pas en relation ou mariées.
Discussion
La méta-analyse montre que la présence de liens sociaux est associée à un déclin cognitif moins important par rapport à des liens sociaux faibles. Cependant, étant donné que les outils utilisés pour mesurer les marqueurs de liens sociaux dans les études n'ont pas toujours étaient validées, cela peut affecter les résultats de cette étude.

Commentaires

Cet article montre l'importance d'avoir un environnement social stimulant. Il met également en lumière l'importance d'avoir des mesures valides et consensuelles pour les différents marqueurs sociaux afin de mieux comprendre leurs effets sur les différents domaines de la cognition.

Mots-clés

Cognition, Lien social, Méta-analyse

Analysé par Marie Sendra, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Sedaghat S, Lutsey PL, Ji Y, Empana JP, Sorond F, Hughes TM, et al. **Association of change in cardiovascular risk factors with incident dementia**. Alzheimers Dement. 2022.
doi: https://doi.org/10.1002/alz.12818

Analyse critique

Association entre le changement des facteurs de risque cardiovasculaire avec la survenue de la démence.

Synthèse

L'American Heart Association (AHA) a développé un outil simple d'évaluation de la santé cardiovasculaire (SCV) composé de sept mesures dont quatre comportementales (non-fumeur, niveaux idéaux d'indice de masse corporelle, activité physique, et habitudes alimentaires) et trois biologiques (niveaux idéaux de tension artérielle, glycémie, et cholestérol total). Cependant, la question de savoir si cet indicateur peut être utilisé comme outil de prévention de la démence est encore débattue. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si une meilleure et une amélioration de la santé cardiovasculaire en milieu de vie étaient associées à la démence. Pour ce faire, les auteurs ont exploité les données issues de deux études longitudinales (ARIC, n = 11 460 et AGES-Reykjavik, n = 3907) réalisées en population générale. Un score de SCV (variant de 0-12/0-14, en fonction de la disponibilité des données sur le régime alimentaire) comprenant six/sept mesures a été calculé à 2 visites, avec comme pondération attribuée à chaque mesure : mauvais (0), intermédiaire (1) ou idéal (2). La SCV a été définie comme faible (score 0-4/0-5), intermédiaire (5-7/6-9) ou élevée (8-12/10-14). Les cas de démence ont été déterminé par le biais d'un couplage avec les dossiers médicaux et d'examens neuropsychologiques.
Résultats : En milieu de vie, comparés à ceux qui avaient une mauvaise SCV, les participants qui avaient une bonne santé cardiovasculaire avaient significativement moins de risque de présenter une démence incidente ([RR] : pour ARIC : 0,60 [IC 95% : 0,52 - 0,69]) ; et pour AGES-Reykjavik : 0,83 [IC95% : 0,66 – 0,99]. L'amélioration du score de l'indicateur de SCV était également associée à un faible risque de démence incidente. Les auteurs concluent que ces résultats peuvent avoir d'importantes implications en matière de santé publique, et soulignent la nécessité de promouvoir et de maintenir une SCV idéale en milieu de vie pour réduire le risque de démence.

Commentaires

Ce travail montre l'existence d'une relation positive entre une bonne SCV évaluée en milieu de vie et un faible risque de survenue de démence ultérieure. Ce résultat semble suggérer que l'indicateur de SCV étudié ici pourrait être une mesure de surveillance en milieu de vie pour l'identification (précoce) des personnes à risque de développer une démence à l'âge avancé. L'originalité de ce travail réside visiblement dans le fait d'avoir mesuré l'indicateur de SCV en milieu de vie. Cependant, à la lumière du descriptif des échantillons analysés, on note que certains participants avaient déjà à l'inclusion 60, 70 voire 80 ans. Ceci rend discutable la définition de la période « milieu de vie » dans cette étude. La SCV dans la quarantaine et/ou la cinquantaine est surement meilleure que celle de la soixantaine et/ou de la septantaine. Les pourcentages des 60 ans et plus ainsi que le nombre de cas enregistrés dans leur population auraient pu nous donner plus d'éléments sur leur potentiel impact sur les associations observées. Toutefois, au vu des connaissances existantes sur la relation bonne SCV et faible risque de démence, les points soulevés plus haut ne remettent pas en question les conclusions de ce travail.

Mots-clés

Démence, Facteurs protecteurs, Facteurs vasculaires

Analysé par Antoine Gbessemelhan, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Seyedsalehi A, Warrier V, Bethlehem RAI, Perry BI, Burgess S, Murray GK. **Educational attainment, structural brain reserve and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization analysis**. Brain. 2022. doi: https://doi.org/10.1093/brain/awac392

Analyse critique

Niveau d'études, réserve cérébrale structurelle et maladie d'Alzheimer : une analyse de randomisation mendélienne.

Synthèse

Les auteurs souhaitent déterminer les mécanismes biologiques sous-jacents à la réduction du risque de maladie d'Alzheimer (MA) par le niveau d'études. Pour cela, ils ont mené une double analyse de randomisation mendélienne, d'une part entre le niveau d'études et des marqueurs de la réserve cérébrale que sont différentes mesures cérébrales en IRM, et d'autre part entre ces marqueurs IRM et la MA. Différentes études d'association pangénomiques (GWAS) et un échantillon de la UK Biobank ont été utilisés. Les auteurs ont trouvé des preuves solides en faveur d'un effet causal protecteur du niveau d'études sur le risque de maladie d'Alzheimer. Il existe également des preuves de relations causales bidirectionnelles entre le niveau d'études et plusieurs mesures de la macro- et de la micro-structure corticale. Cependant, les auteurs n'ont pas trouvé de preuves à l'appui d'un effet causal des phénotypes de structure cérébrale examinés dans cette étude sur le risque de maladie d'Alzheimer. De plus, rien ne prouve que l'effet protecteur du niveau d'instruction sur le risque de maladie d'Alzheimer soit médié par les changements de ces 24 marqueurs structurels.

Pour les auteurs, les personnes ayant un niveau d'études élevé pourraient avoir un avantage initial en termes de réserve cognitive/cérébrale qui persiste à l'âge adulte/âge avancé. C'est cet avantage, plutôt que des changements longitudinaux atténués dans la structure du cerveau et la cognition, qui réduirait le risque de recevoir un diagnostic de maladie d'Alzheimer chez les personnes les plus instruites. L'effet protecteur observé d'un niveau d'études plus élevé sur le risque de maladie d'Alzheimer peut être médié par d'autres changements structurels du cerveau non pris en compte par ces phénotypes IRM particuliers, ou par d'autres mécanismes biologiques.

Commentaires

Ce travail interroge sur le fait que tout semble se jouer très tôt. C'est peut-être la limite de des études de randomisation mendélienne qui reposent sur des hypothèses assez fortes. La mesure des effets causaux repose sur des échantillons spécifiques, de petite taille et les relations peuvent être biaisées comme le soulignent les auteurs. Le fait de travailler sur le UK Biobank composée de sujets à haut niveau d'études et dans laquelle le diagnostic de MA n'est pas clinique, rajoute de l'incertitude sur les données analysées. Au final, une interrogation demeure sur le substrat biologique et les mécanismes conduisant le niveau d'études à réduire le risque de démence.

Mots-clés

Démence, Facteur de risques, Niveau d'études

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Zhang Z, Chen L, Wang X, Wang C, Yang Y, Li H, et al. **Associations of Air Pollution and Genetic Risk with Incident Dementia: A Prospective Cohort Study**. Am J Epidemiol. 2023;192(2):182-94. doi: https://doi.org/10.1093/aje/kwac188

Analyse critique

Associations de la pollution atmosphérique et du risque génétique avec la démence incidente : Une étude de cohorte prospective

Synthèse

Les auteurs ont souhaité étudier les effets conjoints de l'exposition à la pollution atmosphérique et du risque génétique sur les cas de démence, dans la cohorte prospective United Kingdom Biobank.
Parmi les 227 840 participants inclus dans l'étude entre 2006 et 2010, 3 774 cas incidents de démence ont été identifiés au cours du temps (soit 187 pour 100 000 personnes années), dont 1 238 cas de maladie d'Alzheimer et 563 cas de démence vasculaire.
L'exposition à la pollution atmosphérique a été évaluée en utilisant « Land Use Regression model » (LUR) développé par l'European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE), pour estimer les concentrations moyennes annuelles d'un groupe de polluants atmosphériques sur le lieu de résidence de chaque participant et notamment les particules suivantes : PM2,5, PMc, PM10, PM2,5 absorbance, dioxyde d'azote, et oxydes d'azote.
Un score de risque polygénétique (PRS) de démence a été créé à partir d'une sélection de 21 SNP (incluant des loci ApoE et non ApoE).
L'âge moyen à l'inclusion était de 60,1 ans (ET 5,4 ans) (compris entre 40 et 69 ans) avec une majorité de femmes (52,4%).
Après ajustement sur diverses covariables, y compris des facteurs génétiques, des associations positives ont été trouvées entre l'exposition à la pollution atmosphérique, en particulier des PM10, des PM2,5 absorbance et du dioxyde d'azote, et la démence incidente toutes causes confondues et la maladie d'Alzheimer, mais pas la démence vasculaire. Aucune interaction significative entre la pollution atmosphérique et la génétique n'a été trouvée. Ainsi, l'exposition à la pollution atmosphérique était associée à un risque plus élevé de développer une démence, indépendamment du risque génétique.

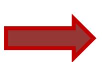
Commentaires

Nous pouvons souligner la force de cette cohorte prospective qui commence à avoir un suivi relativement long, avec un échantillon d'individus inclus très important et une richesse de données à disposition avec des informations phénotypiques et génotypiques, comme de qualité atmosphérique, le cœur du sujet d'étude ici, et un large spectre de facteurs de confusion potentiels. Cependant, un biais de sélection est à noter du fait d'un recrutement sur la base de volontariat induisant une meilleure santé des participants par rapport à la santé de la population générale. Se pose également la question du diagnostic de démence basé sur des données administratives pouvant induire des erreurs de classification étiologique de la démence notamment. Concernant l'étude de la pollution atmosphérique, plusieurs biais sont en jeu et notamment, la non prise en compte de la mobilité résidentielle (pour des questions logistiques qui semblent malgré tout évidentes, les mesures ont été prises uniquement à l'adresse actuelle des participants).

Mots-clés

Alzheimer, Démence, Génétique, Pollution

Analysé par Hermine Pellay, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de ces articles n'est pas incluse dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.** Vous la trouverez dans la base cumulative**.**

1. Ribaldi F, Rolandi E, Vaccaro R, Colombo M, Battista Frisoni G, Guaita A. **The clinical heterogeneity of subjective cognitive decline: a data-driven approach on a population-based sample**. Age Ageing. 2022;51(10). doi: https://doi.org/10.1093/ageing/afac209

Mots-clés : Alzheimer, Déclin cognitif, Facteurs de risque

Analysé par Amélie Bouche, Inserm U1219 Bordeaux Population Health